

Aus der Rheumaklinik im Kaiser Friedrich Bad
(Chefarzt: Professor Dr. K. Miehke)
in Wiesbaden

Über Geschmacksstörungen bei D-Penicillamin-Behandlung

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Zahnheilkunde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Peter Konietzko
aus München

Mainz 1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552619_0097

Aus der Rheumaklinik im Kaiser Friedrich Bad

(Chefarzt : Professor Dr. K. Miehle)

in Wiesbaden

ÜBER GESCHMACKSSTÖRUNGEN BEI D - PENICILLAMIN -
BEHANDLUNG

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Zahnheilkunde

der Johannes Gutenberg - Universität Mainz,

den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Peter Konietzko

aus München

Mainz 1974

Fachbereichsdekan : Professor Dr. E. Straub

Referent : Professor Dr. K. Miehle

Korreferent : Professor Dr. Dr. H. Scheunemann



INHALTSVERZEICHNIS

A. EINLEITUNG

B. DAS KRANKHEITSBILD DER PROGREDIENT CHRONISCHEN POLYARTHRITIS

C. D - PENICILLAMIN

1. Chemische und physikalische Eigenschaften
2. Pharmakologie
 - a. Toxizität
 - b. Molekularer Wirkungsmechanismus und Ausscheidung
 - c. Spezielle Funktionen des D - Penicillamin im Stoffwechsel und klinische Anwendbarkeit

D. NEBENWIRKUNGEN

E. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Methodik
2. Ergebnisse
3. Diskussion
4. Zusammenfassung

F. LITERATURVERZEICHNIS

A. EINLEITUNG

Eine der häufigsten Nebenwirkungen der Basistherapie der progredient chronischen Polyarthrititis mit D-Penicillamin ist die Hypogeusie. Geschmacksstörungen treten als Begleitsymptom verschiedener Krankheitsbilder auf (aromatische Anosmie, hysterische Ageusie, idiopathische Dysgeusie). Im Rahmen dieser Arbeit wurden Krankheitsverlauf und Therapie von 161 Patienten mit progredient chronischer Polyarthrititis der Rheumaklinik im Kaiser-Friedrich Bad in Wiesbaden untersucht unter besonderer Berücksichtigung der Hypogeusie.

B. DAS KRANKHEITSBILD DER PROGREDIENT CHRONISCHEN POLY- ARTHRITIS

Die progredient chronische Polyarthrititis ist eine systemische Bindegewebsaffektion, die klinisch als mono - bis polyartikuläre Synovitis verläuft. Es darf als erwiesen gelten, daß immunpathologische Vorgänge eine wesentliche Rolle spielen. Der auslösende Faktor für die immunpathologische Kettenreaktion, die primäre als Antigen wirkende Geweb斯诺xe ist heute noch unbekannt. Der Ablauf des Immungeschehens folgt dem einer allergischen Entzündung vom Spättyp, dessen Entwicklung und Ausmaß von der Anwesenheit immunologisch aktiver Lymphozyten abhängt. Die lymphozytäre Infiltration der Synovia ist gerade für die progredient chron. Polyarthrititis charakteristisch. Der Ort des Immungeschehens sind die tiefen, vaskularisierten Zonen der Synovialmembran. Man kann die Synovialmembran mit einem Lymphknoten vergleichen, der durch antigene Reize zur Produktion immunkompetenter Zellen stimuliert wird. Durch fluoreszenzserologische Untersuchungen von Ziff et al. (88) wurden Immunglobuline der Klasse Ig G , Ig M in der Synovialmembran nachgewiesen. Die Einlagerung der Immunglobuline erfolgt unter Komplementbindung . Nach Pekin et al. (12) sinkt der Komplementspiegel in der Synovialflüssigkeit vergleichsweise zum Totalprotein ab, während er bei Gicht und andersartigen Gelenkerkrankungen keinerlei Veränderungen erfährt. Die für die progredient chron. Polyarthrititis spezifischen Fassetterscheinungen Immediatnekrosen (22) sind auf diese Autoantigen - Immunglobulin - Komplement - Komplexe zurückzuführen . Die teilweise Phagozytose dieser Immunkomplexe durch polymorphkernige Leukozyten hat die Bildung sogenannter Rheumatoid -

Arthritis Zellen (RAGOZYTEN) zur Folge. Diese Zellen sind durch " weintraubenartige " Einschlüsse in den segmentierten Leukozyten charakterisiert. Es kommt nun zur Freisetzung lysosomaler Enzyme aus den Leukozyten, die oberflächliche Gelenkstrukturen zerstören können. Der schubweise Verlauf, seine chronische Progressionstendenz und der Mechanismus der Selbsterhaltung (self-perpetuation) werden durch diese immunpathologischen Vorgänge unterhalten.

Der Rheumafaktor ist ein antikörperanaloger Stoff, der nicht durch Immunisierung mit einem definierbaren Antigen auftritt, sondern in 80 % aller Fälle im Patientenserum von progredient chron. Polyarthritiden - Kranken nachgewiesen werden kann. Neueste Untersuchungen ergaben, daß er nur als Symptom des in der Synovialmembran lokalisierten immunpathogenen Geschehens verstanden werden kann (75). Seine Entstehung wird durch Immunglobuline der Klasse Ig G, die an ein antigenes Substrat gebunden und verändert sind, induziert. Der Rheumafaktor ist also ein Reaktionsprodukt auf einen gewebsgebundenen Immunkomplex und Nachweis für die Anwesenheit pathologischer Immunkomplexe in der Synovialmembran der Gelenke. Eigene Untersuchungen haben ergeben, daß die Höhe des Rheumafaktortiters nicht mit dem Verlauf der progredient chron. Polyarthritiden in direkten Zusammenhang gebracht werden kann.

Das Therapiekonzept der progredient chron. Polyarthritiden läßt sich folgendermaßen aufgliedern:

1. Die Applikation von Medikamenten mit wahrscheinlich weitgehend kausaler Wirkung.
2. Die Applikation von Medikamenten mit symptomatischer Wirkung.

3. Die physikalisch - balneologische Therapie.
4. Die operative Therapie (Früh -und Spät -
Synovektomie, rehabilitative Operationen).

Im Rahmen dieser Arbeit soll die bei der Basistherapie der progredient chron. Polyarthrititis mit D-Penicillamin, Handelsname METALCAPTASE, auftretende Nebenwirkung der Hypogeusie erörtert werden.

C. D - PENICILLAMIN

Geschichtliches:

1943 wurde D-Penicillamin von Abraham (1) Chain, Baker und Robinson im Verlauf einer Konstitutionsaufklärung des Penicillin zum ersten Mal erwähnt . Die Entdeckung der Strukturformel und Synthese der Aminosäure gelang im Jahre 1949. 1956 therapierte Walshe die hepatocerebrale Kupferspeicherkrankheit (M. Wilson) mit D - Penicillamin (79, 80). So gelang es zum ersten Mal das in Leber, Gehirn und Niere deponierte , toxische Kupfer zu mobilisieren und über die Nieren zu eliminieren. Ebenso wies Walshe auf die Möglichkeit einer D - Penicillamin - Therapie bei Metallvergiftungen hin, was sich bei S - affinen Schwermetallen (Hg,Pb,Sn,Au) als erfolgreich bestätigte.

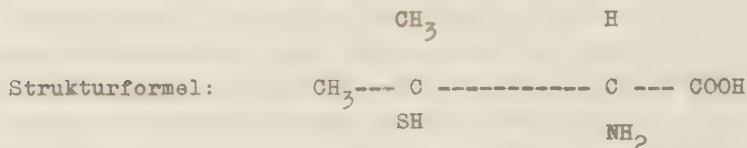
1957 konnte von Deutsch und Morton (20) experimentell nachgewiesen werden, daß D - Penicillamin Makroglobuline durch Sprengung intermolekularer Disulfidbrücken aufspalten. So entwickelte sich die heute immer stärker an Bedeutung gewinnende Therapie der progredient chron. Polyarthrititis mit D - Penicillamin , das wegen seiner Funktion als Depolymerisator pathologischer Makroglobuline

in die Kausalkette der Ätiopathogenese der progredient chron. Polyarthrititis eingreift.

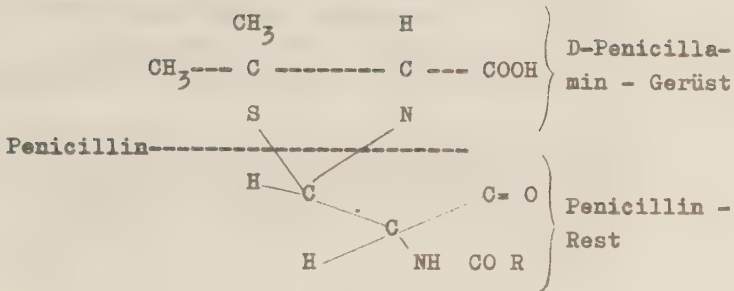
1. CHEMISCHE UND PHYSIKALISCHE EIGENSCHAFTEN DES D - PENICILLAMIN

D - Penicillamin ist chemisch D - β - Thiovalin oder D - β , β - Dimethylcystein und hat folgende Formeln:

Summenformel: $C_5 H_{11} NO_2 S$

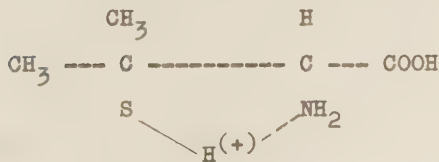


D - Penicillamin ist eine weiße, kristalline, wasserlösliche Substanz. Das Molekulargewicht beträgt 149,2, der Festpunkt liegt bei 201°C. Die Drehung der Schwingungsebene des polarisierten Lichts beträgt - 63°. Penicillamin hat als α Aminosäure ein Asymmetriezentrum. Daher gibt es zwei optische Isomere, eine D - und eine L - Form. Die Verbindung entsteht aus dem Penicillinmolekül in vivo und in vitro durch hydrolytischen Abbau über die Stufen Penicillosäure und Penillosäure:



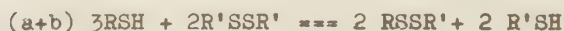
Folgende chemische Eigenschaften bestimmen die pharmakologische Wirksamkeit der Substanz:

1. Von konstitutiver Bedeutung sind die gegenüber dem Cystein zusätzlichen Methylgruppen. Ihnen kommt die Funktion der Festigung der Wasserstoffverbrückung der Aminothiolgruppe zum fünfgliedrigen Chelatring zu.

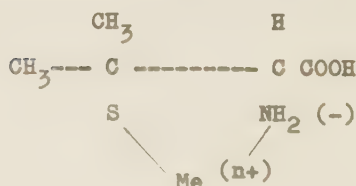


2. Durch die Stabilisierung des Sulfhydrylwasserstoffs im 5 - gliedrigen Chelatring erklärt sich die Resistenz des Penicillamins gegen Stoffwechseleinwirkung (intermediäre Oxydation).

3. Die Depolymerisation pathologischer Makroglobuline beruht auf dem reduktiven Sulfhydryl-Disulfid Austausch, entsprechend der allgemeinen Gleichung:



4. Penicillamin besitzt auf Grund seiner stabilen SH - Gruppe eine Affinität zu Schwermetallen, für deren Einbau in den Chelatring folgende Intensitätsreihenfolge gilt :
Pb, Cd, Zn, Cu, Ni, Hg, Au.



2. PHARMAKOLOGIE

a) TOXIZITÄT

Tierexperimentelle Untersuchungen bestätigen die geringe Toxizität von D - Penicillamin. Albinoratten wurden bis zu 2000 mg/kg D - Penicillin i.v. appliziert, ohne daß toxische Reaktionen auftraten. (4, 6) Bei 4 - wöchentlicher Dauerzufuhr (500 mg / kg die in 5 % Lösung intraperitoneal) konnten bei Ratten keine toxischen Symptome festgestellt werden.

Nach einer Mitteilung von Uzman (74) erfolgte bei einem Fall von M.Wilson unter langdauernder D - Penicillamin - Therapie (jeden 6. Tag 1,0 g i. v., dazwischen täglich 1,0 g per os) eine gesteigerte Abnahme weißer Blutzellen. Es ist allerdings zu bedenken, daß die von Uzman beschriebene toxische Reaktion ihre Ursache im Grundleiden haben kann.

Schwere dosisabhängige toxische Reaktionen wie Hauterscheinungen, Veränderungen des Blutbildes (Leukopenien, Thrombopenien), sowie nephrotische Symptome können bei zu hoch dosierter Dauer - therapie ohne Zusatzmedikation (Vit B₆ , Bio - metalle) auftreten. Jedoch bei richtiger Dosierung, ständiger Kontrolle des Blutbildes und zusätzlicher Substitutionstherapie kann D - Penicillamin als wenig toxisch bezeichnet werden.

b) MOLEKULARER WIRKUNGSMECHANISMUS UND AUSSCHIEDUNG

Auf Grund der beschriebenen chemischen Eigenschaften ist D - Penicillamin auch in vivo ein besonders wirksames Pharmakon, weil es gegen Stoffwechseleinwirkung besonders resistent ist. Es lassen sich zwei Hauptwirkungsmechanismen unterscheiden:

1. Die dominante Reaktion ist die Depolymerisation intermolekular S - S - vernetzter Makroglobuline auf dem Wege der Sulfhydryl - Disulfid-Austauschreaktion.
2. D - Penicillamin ist ein wenig toxischer starker Chelatbildner für S - affine Schwermetalle. Diese Metallchelatzbildung erfolgt zellubiquitär, d.h. ohne Prädisposition für ein bestimmtes Organ. Maßgeblich ist allein die Anwesenheit pathologisch vermehrter chelierungsfähiger Metallionen in der Zelle und der Kontakt mit dem Chelatbildner D - Penicillamin. Die Befürchtung, D - Penicillamin würde in die Proteinbiosynthese eingebaut, hat sich als haltlos erwiesen. Als Beweis sei der Wuchseffekt durch D - Penicillamin bei Küken (76, 77) und *Bacterium subtilis* (11) angeführt. Untersuchungen an M. Wilson - Patienten, die jahrelang mit hohen Dosen D - Penicillamin behandelt wurden, ergaben, daß keine Spuren von Penicillamin in Haaren und Nägeln nachgewiesen werden konnten.

Die Ausscheidung von D - Penicillamin erfolgt nach Oxydation durch das Cytochromsystem des Körpers als Disulfid durch die Nieren.

c) SPEZIELLE FUNKTIONEN DES D - PENICILLAMIN IM
STOFFWECHSEL UND KLINISCHE ANWENDBARKEIT

DEPOLYMERISATION PATHOLOGISCHER MAKROGLOBULINE

Die bei der progredient chron. Polyarthrititis auftretenden hochmolekularen pathologischen Immunkomplexe sind Serumglobulinpolymerisate, die aus einzelnen, intermolekular vernetzten Monomeren bestehen. D - Penicillamin ist durch seine passager stabile Sulfhydryl - Gruppe in der Lage, die Pathogenität dieser Immunkomplexe zu beseitigen. Durch die Sulfhydryl - Disulfid-Austauschreaktion kommt es zur Sprengung der Disulfid - Vernetzung. Auf diese Weise kann das immunpathologische Geschehen unterdrückt und zumindest in der Nähe der causa des rheumatischen Prozesses eingegriffen werden. (28, 29) Der Nachweis für diese immunsuppressive Funktion von D - Penicillamin kann mit Hilfe des Rheumafaktortiters im Latex Fixationstest oder Waaler - Rose - Test geliefert werden. Unter D - Penicillamin-Therapie bei progredient chron. Polyarthrititis tritt ein deutlicher Rückgang der Rheumafaktoraktivität auf. (57, 64, 73)

Morbus Waldenström

Die klinische Anwendbarkeit einer D - Penicillamin-Therapie der lymphoid-zellulären Retikulomatose hat sich als undurchführbar erwiesen. Charakteristisch für m.Waldenström sind Makroglobuline mit einer Sedimentationskonstante

von 12 - 26 S, die mit Hilfe der Immunelektrophorese nachgewiesen werden können. Als Ursache für die erfolglose D - Penicillamin - Therapie wird ein ungenügend hoher therapeutischer Wirkungsspiegel diskutiert (14).

Kryopathien

Bei diesen Krankheitsbildern kommt es zur Ausfällung von Kälteagglutininen , die zur Verstopfung kleiner Gefäße und an den der Kälte ausgesetzten Körperpartien zu Erscheinungen wie bei M. Raynaud führen . Weitere Symptome sind Akrozyanose , Purpura , Nekrosen und Ulcerationen der unteren Extremitäten . Immunelektrophoretisch lassen sich 19 S - Globuline (Ig M - Globuline) darstellen. Der Erfolg einer D - Penicillin - Therapie bei Kryopathien beruht auf der Depolymerisation der Kryoglobuline; dies kann durch den Kälteagglutinin - Titer - Abfall nachgewiesen werden (36).

Elimination pathologisch angesammelten Cystins

Cystinurie

Das Krankheitsbild der Cystinurie ist durch eine pathologisch vermehrte Cystin - Ausscheidung charakterisiert . Ursache ist eine hereditär bedingte mangelnde Fähigkeit des Organismus mit der Nahrung zugeführtes Cystin abzubauen. Außerdem ist die Rückresorption von Cystin, Lysin, Arginin und Ornithin gestört. So kommt es zur vermehrten Ausscheidung dieser

basischen Aminosäuren . Wenn bei zu geringer Flüssigkeitszufuhr die tolerable Cystin - Konzentration im Urin überschritten wird, kommt es durch Auskristallisierung von Cystin im Nierenbecken zur Bildung von Cystinsteinen. Unter der D - Penicillamin - Therapie der Cystinurie kommt es zur Thiol - Disulfid - Austauschreaktion. Endprodukte dieser Reaktion sind das Tetramethylcystin bzw. das Dimethylcystin, das 500 mal (!) löslicher ist als Cystin (52). Wegen ihres körperfremden D - Penicillaminanteiles wird diese Verbindung von der Niere nicht rückresorbiert, sondern mit dem Urin ausgeschieden. Die Folge ist eine starke Senkung des Cystin - Spiegels in Plasma und Urin (18). Nach operativer Beseitigung von Cystinsteinen empfiehlt sich eine D - Penicillamin - Dauertherapie als Recidivprophylaxe.

Cystinosis

Die Cystinosis (Synonym Fanconi - Lignac 'sche Krankheit) ist eine allgemeine Stoffwechselkrankheit, bei der Cystin in körniger und kristalliner Form in Nieren, Augen, Leber und Knochenmark abgelagert wird . Der Verlauf dieser rezessiv hereditären Krankheit ist absolut tödlich . D - Penicillamin hat eine stabilere SH - Gruppe als Cystein, dessen physiologische Wirksamkeit von der Funktionsfähigkeit der SH - Gruppe abhängig ist. Unter dem Krankheitsbild der Cystinosis kommt es zur pathologisch gesteigerten Oxydation von Cystein zu Cystin . Der Erfolg einer D - Penicillamin - Therapie wird auf einen Ersatz

des Cysteins durch D - Penicillamin nach dem physiologischen Massenwirkungsgesetz zurückgeführt (14).

Chelierung S - affiner Schwermetalle

Ein besonders großer und wichtiger Anwendungsbereich ergibt sich für D - Penicillamin wegen seiner Funktion als starker Chelatbildner für S - affine Schwermetalle.

Kupfer - Chelat des D - Penicillamin

Morbus Wilson

Eine vitale Indikation des D - Penicillamin ist der M. Wilson . Es handelt sich dabei um eine rezessiv hereditäre , kombinierte Kupfer- und Eiweißstoffwechselstörung, die durch einen Mangel an Cärluplasmin verursacht wird . Es kommt im Verlauf der Krankheit zur abnormen Kupfer - Ablagerung in Leber, Gehirn, Nieren und Augen, und zur Ausbildung typischer klinischer Symptome: hepatocerebrale Degeneration, Tubulusschädigung der Nieren und Kyser - Fleischer'scher Cornealring . Das Therapiekonzept besteht in einer kombiniert medikamentös, diätetischen Behandlung. Der medikamentöse Kupfer - Entzug erfolgt durch Applikation von D - Penicillamin . Dieser Arzneistoff gilt heute bei m. Wilson als Mittel der Wahl. (9, 47, 84, 83, 85) Es ist die harmloseste und cupruretisch wirksamste

Substanz mit folgenden Vorteilen gegenüber vergleichbaren Medikamenten (2, 3 Dimercaptopropanol " BAL ", AeDTE): konstanter, cupru-retischer Effekt, orale Anwendbarkeit, gute Verträglichkeit, Möglichkeit ambulanter Behandlung. Die prognostische Beurteilung hängt vom Zeitpunkt der Diagnosestellung ab. Erfolgte der Therapiebeginn frühzeitig, war eine restitutio ad integrum möglich. Als Beweis seien die ca. 15 Patienten in Deutschland angeführt, die zum Teil seit über 10 Jahren mit bestem therapeutischen Erfolg beobachtet werden (47).

Schizophrenie

Nach Meinung einer kanadischen Forschergruppe kommt es bei dieser Krankheit infolge einer angeborenen Enzymanomalie zur Ausbildung einer Melanosis, die für die schizophrenen Symptome verantwortlich ist (61). Die verminderte Bildung von Melatonin aus Serotonin bewirkt ein Überwiegen des Antagonisten Melanin durch die Überfunktion von melanocytenstimulierendem Hormon und die Ausbildung der Melanosis. Diese verursacht die sogenannten negativen Symptome der Schizophrenie, wie Stupor, Autismus, Nichtansprechbarkeit, inadäquater Affekt. Der cupru-retische Effekt des D - Penicillamin bewirkt eine Hemmung des Melanin aufbauenden, Kupfer enthaltenden Enzyms Tyrosinase. Die Folge ist eine verminderte Melanin - Bildung und Beseitigung oder Verringerung der Melanosis . Die negativen Symptome treten zurück, während die

positiven, halluzinatorischen Symptome unbeeinflusst bleiben.

Proгредиente chronische Polyarthrit

Der Serumkupferspiegel ist bei dieser Krankheit deutlich erhöht (45, 49, 50). Unter D - Penicillamin - Therapie kommt es zur Abnahme des pathologisch erhöhten Serumkupferspiegels. Man nimmt an, daß der günstige Einfluß von D - Penicillamin zum Teil auf diesen cupruretischen Effekt zurückgeführt werden kann (49, 50).

Cystinurie

Nach Angaben der chemisch - pharmazeutischen Fabrik Heyl & Co. besteht bei diesem Krankheitsbild eine Störung im Kupferstoffwechsel, gekennzeichnet durch eine erhebliche Hypercuprurie. Es ist allerdings fraglich, ob der positive, therapeutische Effekt von D - Penicillamin durch die kupferchelierende Wirkung dieser Substanz mitbestimmt wird.

Blei - Chelat des D - Penicillamin

Die Bleivergiftung ist heute zu einer der größten Umweltgefährdungen geworden. Die alarmierend zunehmende Bleiverunreinigung der Luft ist hauptsächlich auf die Treibstoffzusätze Bleitetraäthyl, Bleitetramethyl und deren Verbrennung zu niedrigen Bleialkylen zurückzuführen. Durch inhalatorische Aufnahme dieser organischen Bleiverbindungen und durch kumulative Wirkung kann es zur chronischen Bleivergiftung kommen.

D - Penicillamin eignet sich nicht nur zur prophylaktischen Vorsorge (30, 63, 2), sondern auch als spezifisches Antidot zusammen mit aethyldiamintetraessigsäurem Ca - Dinatrium. Die Kombination dieser Medikamente hat sich als sehr erfolgreich erwiesen (62). Unter dieser Therapie kam es zu rascher Mobilisierung der Bleidepots in den Knochen und Ausheilung der chronischen Bleivergiftung.

Hg - Chelat des D - Penicillamin

D - Penicillamin kann bei Hg - Vergiftungen, z.B. accidentelle Vergiftungen mit Sublimat, rechtzeitig gegeben, lebensrettend wirken. Zum ersten Mal wurde D - Penicillamin von H.von Aposhian (5) als Schutzstoff gegen Sublimat empfohlen. Die Wirksamkeit des D - Penicillamin als Antidot bei Hg - Vergiftungen möge folgender Bericht von Baethke, Scholz und Kessel (7) veranschaulichen:

Bei einem Suicidversuch eines 19 - jährigen Mädchens, das 30g Sublimatpulver eingenommen hatte, war bereits eine komplette Anurie vorhanden. Mit einer 5 1/2 Stunden nach der Vergiftung durchgeführten i.v. - Injektion von 1050 mg D - Penicillamin in steriler Trispufferlösung - anschließend 7 Tage lang 4 mal 600 mg D - Penicillamin / die oral sowie wegen akuten Nierenversagens 7 Haemo - dialysen, künstliche Niere, 2 hintereinandergeschaltete Plattennieren, Typ Kiil - konnte die Diurese wieder in Gang gebracht werden. Die ausgezeichnete Wirkung von D - Penicill-

amin bei Sublimatvergiftungen wird auch von Neuhaus bestätigt (60).

Gold - Chelat des D - Penicillamin

In der Literatur wird die Gold - Behandlung des Gelenkrheumatismus als aussichtsreich beschrieben (15, 23, 24, 54). Der Effekt der Gold - Therapie beruht wahrscheinlich auf der bevorzugten Speicherung im Entzündungsgebiet und in den Zellen des R E S (55). Erfolgt die Aufnahme des Goldes in excessiven Mengen, kommt es zur Ablagerung nicht speicherbarer Goldmengen, die toxische Erscheinungen hervorrufen. Früher versuchte man die überschüssigen Goldmengen durch Applikation von " B A L " zu binden. Diese Verbindung hat allerdings den Nachteil, nur parenteral anwendbar zu sein und außerdem nephrotoxische Symptome hervorzurufen. Es wird deshalb die orale Therapie mit D - Penicillamin zur Steuerung der Goldtherapie empfohlen (15, 24). Bei einer gleichzeitigen Gold - und D - Penicillamin - Therapie muß durch Urinkontrollen darauf geachtet werden, daß die verbleibende Goldmenge ausreichend ist, um therapeutisch wirksam zu bleiben. Nach Gamp (24) vermindert D - Penicillamin die Nebenwirkungen der Goldpräparate und ermöglicht eine höhere Gold - Dosierung.

Zink - Chelat des D - Penicillamin

Durch Einatmen feinsten Zinkstaubs oder von Zinkoxyd kommt es zur Ausbildung des als " Zinkfieber " oder " Gießerrfieber " benannten Krankheitsbildes. Jedoch spielt diese Krankheit gewerbemedizinisch eine untergeordnete Rolle. Von größerer Bedeutung ist das Zinkchlorid, das beim Zünden von Nebelkerzen durch inhalatorische Aufnahme zur Intoxikation führen kann. Auch bei dieser Vergiftung ist D - Penicillamin in seiner Funktion als Chelatbildner ein wirksames Antidot.

Beeinflussung des Kollagenstoffwechsels

Kollagenosen

Der positiv therapeutische Effekt des D - Penicillamin bei Kollagenosen ist nicht auf denselben biochemischen Wirkungsmechanismus der reduktiven Aufspaltung pathologischer Makroglobuline zurückzuführen, obwohl der Rheumafaktor bei Kollagenosen manchmal positiv ist. Vielmehr wird eine Einwirkung auf zellulärer Ebene diskutiert. D - Penicillamin nimmt Einfluß auf die Kollagen - synthese. Das pathologische Substrat der Sklerodermie ist gekennzeichnet durch das vermehrte Auftreten unlöslichen Kollagens. Dieses wird durch verstärkte Quervernetzung (cross - linking) innerhalb der kollagenen Feinstruktur gebildet, es kommt zur Fibrosierung. Das physiologische Gleichgewicht zwischen

löslichem und unlöslichem Kollagen ist gestört. Kollagen verknüpft seine Polypeptidketten hauptsächlich aldolartig über Aldehydbrücken. D - Penicillamin spaltet die Aldehydbrücken. Experimentell konnte von Ruiz - Torres (66, 67) nachgewiesen werden, daß D - Penicillamin den Umwandlungsprozeß von Tropo - in Präkollagen und somit die Kollagensynthese indirekt hemmt. Unter D - Penicillamin - Therapie kommt es zu einer Verschiebung des gestörten physiologischen Gleichgewichts zwischen löslichem und unlöslichem Kollagen zu Gunsten der löslichen Komponente hin. Nach Miehle und Kohlhardt (58) eignet sich D - Penicillamin ganz ausgezeichnet für die Therapie von Sklerodermie - Patienten. Bluestone et al. (8) konnten mit einem spezifischen Haut - elastizitätstest nachweisen, daß es bei 6 von 9 Sklerodermie - Patienten unter D - Penicillamin - Therapie zur Normalisierung der Hautelastizität kam. Um bei der Therapie der Kollagenosen mit D - Penicillamin einen genügend hohen Wirkspiegel zu erreichen, muß sehr hoch dosiert werden (über 1g / die). Die von Korting und Holzmann (44) angegebenen unbefriedigenden Resultate sind wahrscheinlich auf unzureichende Dosierung zurückzuführen.

Chronisch aggressive Hepatitis

Wegen des kollagensynthesehemmenden Effektes ist D - Penicillamin auch bei der chronisch aggressiven Hepatitis indiziert. Nach der Definition der internationalen Gesellschaft für das Studium der Leber handelt es sich bei diesem Krankheitsbild um eine entzündliche

Infiltration der periportalen Felder mit Übergreifen auf die angrenzenden Läppchen - bezirke, " Mottenfraßnekrosen " und Bildung intralobulärer Septen. Entscheidend ist die Aggression des Lebergewebes vom Bindegewebe her. Nach Kommerell und Schettler (43) kann das Krankheitsbild mit einer Steroid - Therapie nicht wesentlich beeinflusst werden. Dagegen bestätigen Alexander und Kludas, daß D - Penicillamin die Neubildung kollagener Fasern bei der chron. aggressiven Hepatitis unterbindet (3). Allerdings ist auch hier die Dosis zur Erreichung eines wirksamen Therapiespiegels sehr hoch (1,8g / die) Alexander und Kludas konnten den erfolgreichen Therapie - Verlauf bei einer Dosierung von 3 mal 2 Tbl. (1800 mg D - Penicillamin) /die histologisch nachweisen : Sistieren der intralobulären Bindegewebe - Neubildung, Hemmung der Bildung kollagener Fasern im Bereich des Interstitiums und Rückbildung der Fibrosierung. Lange et al. (48) konnten ebenso wie Wiontzek (87) bei einer nach internationalen Leitsätzen gesicherten chron.aggressiven Hepatitis unter D - Penicillamin - Therapie eine histologisch nachweisbare fast vollständige Rückbildung der Veränderungen feststellen.

D - Penicillamin als Wuchsstoff

A. Wacker et al. (77, 78) publizierten bereits 1955, daß mit oral verabreichtem D - Penicillamin bei Küken die gleiche wachstumsfördernde Wirkung erzielt wird

wie mit antibiotisch aktivem Penicillin G. Ebenso zeigen die Vorstufen des D - Penicillamin, die bei der Hydrolyse des Penicillin entstehende Penicillosäure und die Penillo - säure die gleiche Wachstumswirkung. Der biochemische Wirkungsmechanismus dieser Funktion des D - Penicillamin ist bis heute ungeklärt. Wegen der fehlenden antibiotischen Aktivität muß die Antibiose als Ursache ausgeschlossen werden. Wacker et.al wiesen darauf hin, daß verfüttertes CuSO_4 den Wirkungswert von 12% Zusatz tierischen Eiweißes zum Futter erreicht, während CuSO_4 + D - Penicillamin diese 12% noch übertreffen. Dies führte zu der Hypothese, daß mit Hilfe des chelatbildenden D - Penicillamin lebenswichtige Spurenmetalle wie z.B. Kupfer, für den heranwachsenden Organismus leichter resorbierbar gemacht werden könnten.

D. NEBENWIRKUNGEN

Die molekularbiologische Wirkungsweise von D - Penicillamin ist in Kapitel C 2 (Pharmakologie) erläutert. Aus der Funktion des D-Penicillamin ergibt sich ein Antagonismus gegenüber einer Reihe biologischer Substanzen, wie chelierungsfähige Biometalle, Vit B₆ und Cystein. Es kann deshalb unter der D - Penicillamin - Therapie zu unerwünschten Nebenwirkungen kommen. Die Notwendigkeit einer genauesten Untersuchung der Nebenwirkungen von D - Penicillamin ergibt sich nicht allein aus der Tatsache, daß D - Penicillamin ein sehr wertvoller Arzneistoff ist, der für einige Krankheitsbilder (M. Wilson, progredient chron.Polyarthritits, Schwermetall-Vergiftungen) eine vitale Indikation darstellt. Die Diskussion der Nebenwirkungen ist vor allem deshalb wichtig, weil D - Penicillamin als Langzeittherapeuticum appliziert werden muß.

Im Folgenden werden die Nebenwirkungen der D - Isomere des Penicillamin erörtert. Die hochtoxische L - Form findet keine therapeutische Anwendung.

Hauterscheinungen

Die häufigste Form der Nebenwirkung sind urticaria-ähnliche Hauterscheinungen , sowie morbilli - forme Exantheme, die lokal oder generalisiert auftreten (13, 53, 70, 72). In Abhängigkeit von der Dosierung kann es zur Ausbildung juckender Exantheme, Hautblutungen und einer

vesiculären Dermatitis kommen (bei 2g / die und höher). Das Auftreten dieser Nebenwirkung ist dosisabhängig. Das Medikament sollte bereits bei den ersten Symptomen einer Hautreaktion (Jucken, Rötungen) abgesetzt werden, bis die allergischen Erscheinungen völlig abgeklungen sind. Die Weiterführung der D - Penicillamin - Therapie sollte dann einschleichend begonnen werden unter gleichzeitiger Verdoppelung der Vit B₆-Gaben .

Fieberschübe

Fieber tritt meist als Begleiterscheinung allergischer Hautreaktionen auf (65). Die D - Penicillamin - Dosis sollte kurzzeitig reduziert werden. Die Applikation von Antipyretica ist contraindiziert. Mit Dosis - Reduzierung bzw. kurzzeitiges Absetzen des Medikamentes und einer Erhöhung der Vit B₆ - Gaben kann diese Nebenwirkung beherrscht werden.

Blutbildveränderungen

In der Literatur gibt es wiederholt Angaben über die Störungen der Haematopoese durch D - Penicillamin (13, 16, 31, 46, 56, 70). Eine kurzzeitig auftretende Granulozytopenie, meist zu Beginn der Therapie, ist nicht ungewöhnlich, bildet sich aber spontan ohne Absetzen des Medikamentes zurück. Die Gefahr einer Leuko- und Thrombozytopenie ist besonders bei einem disponierenden Grundleiden (m. Wilson) gegeben.

Diese ernste Nebenwirkung des D - Penicillamin wird von Corcos et al. (13) auf einen zytotoxischen Effekt des D - Penicillamin zurückgeführt. Sollte während der Therapie die Leukozytenzahl um mehr als 1000 oder die Trombozytenzahl um mehr als 50 000 als zu Beginn der Therapie absinken , muß D - Penicillamin sofort abgesetzt werden. Versuchsweise kann Vit B₁₂ in hohen Dosen gegeben werden (1000mg/ die und mehr). Eine passager auftretende Eosinophilie stellt keine Contraindikation für D - Penicillamin dar (38).

Nephrotoxische Symptome

Goldberg et al. (26) berichtet über einen Patienten, bei dem eine D - Penicillamin - Therapie zur Nephrose führte. Aus der Anamnese geht hervor, daß eine Penicillin Allergie vorlag . Hirschmann und Isselbacher (35) beobachteten einen Patienten, bei dem es zur Proteinurie, Hypalbuminaemie und Ödem - Ausbildung kam. Nach Absetzen des Medikamentes verschwanden diese Nebenwirkungen. Bei der Beurteilung dieser selten auftretenden Nebenwirkung ist die Beschaffenheit und Funktionsfähigkeit der Niere vor der D - Penicillamin - Behandlung von Bedeutung. Es kommt meist zu nephrotoxischen Symptomen, wenn bereits vor Therapiebeginn eine Beeinträchtigung der Funktion oder Schädigung des betreffenden Organs erfolgt ist. Dies ist besonders bei vorangegangenen Gold - oder

Corticoid - Therapien, bei progredient chron. Polyarthrititis, bei Pyelitis oder Pyelonephritis, bei Cystinsteinen oder Phenacetin - Abusus der Fall. Schwere Nieren - insuffizienz stellt deshalb eine Contraindikation dar. Die medikamentös bedingte Nierenstörung macht sich durch eine Proteinurie bemerkbar. Meist kommt es in den ersten Wochen nach Therapiebeginn in Begleitung mit Exanthemen zur Proteinurie. Die Behandlung sollte sofort abgebrochen werden, um irreversible Schädigungen zu vermeiden. Bei einer vorliegenden Infektion kann die Therapie erst nach völliger Ausheilung mit einschleichender Dosierung wieder aufgenommen werden. Nach einem Bericht von Enneking et al. (21) stellt eine Nierenfunktionsstörung nach einer Schwermetallvergiftung keine Contraindikation für D - Penicillamin dar.

Neuritis n. optici, Encephalitis

Goldstein et al. berichten von entzündlichen Affektionen des n. opticus und encephalitischen Beschwerden unter D - Penicillamin - Therapie (27, 28). Der erwähnte Vit.B₆ - Antagonismus wird als Ursache dieser Störungen diskutiert. Bei einer Wilson - Patientin kam es nach einer Behandlungsdauer von 1 Jahr zu tonisch-klonischen Krämpfen (82). Als Ursache wird eine B₆ - Hypovitaminose angenommen. Das Auftreten dieser Störungen zwingt zum sofortigen Absetzen des D - Penicillamin bis alle neurologischen Symptome völlig verschwunden sind.

Nausea, Erbrechen

Eine nicht selten auftretende Nebenwirkung sind Magenunverträglichkeitsreaktionen, die aber durch Beigabe von GELUSIL - LAC oder durch Applikation von D - Penicillamin nach dem Essen vermieden werden können.

Geschmacksstörungen

Die erste Angabe in der Literatur über einen isolierten, medikamentös bedingten Geschmacksverlust datiert aus dem Jahre 1960 (69). Scott berichtete von einem Patienten, der nach Einnahme des Antikoagulans DINDEVAN (PHENINDIONE) Zungenbrennen und Geschmacksunempfindlichkeit für süß, sauer und salzig angab. 1964 beschrieb Sternlieb die Hypogeusie als Nebenwirkung der D - Penicillamin Therapie (72). Bei M.Wilson-Patienten stellte sich ein Geschmacksverlust für salzig und süß während der Therapie ein. 1968 konnte Keiser durch Reproduktion der Ausfallerscheinungen bei sieben Patienten die Annahme einer medikamentösen Genese dieser Störung erhärten (42).

Die unter D-Penicillamin auftretende Geschmacksempfindungsstörung äußert sich als streng selektive Beeinträchtigung des Geschmackssinns, ohne Irritation des Geruchssinns, die in Form leichter Geschmacksstörungen bis zum totalen Geschmacksverlust in Erscheinung tritt. Der isolierte Verlust des Geschmackssinns ist ein völlig neues Beschwerdebild. Störungen der Geschmacksempfindung waren bisher nur als Begleitsymptom der aromatischen Anosmie, der hysterischen Ageusie, der idiopathischen

Dysgausie, bei Störungen der Sensibilität im oralen Bereich und peripheren Schädigungen des n. lingualis, intermediofacialis oder glosso-pharyngeus bekannt. Die in diesem Zusammenhang auftretenden Geschmacksstörungen waren von sekundärer Bedeutung und liefen parallel mit den entsprechenden neurologischen Ausfällen. Henkin, der sich speziell mit der Physiologie des Geschmackssinnes befaßt hat, entwickelte einen Geschmackstest, mit dessen Hilfe objektive Angaben über die Fähigkeit, Geschmack wahr - zunehmen, gemacht werden können (33). Er testete Patienten mit Lösungen, die ansteigende Konzentrationen für die Wahrnehmung aller Geschmacksqualitäten enthielten. Mit dieser systematischen Untersuchungsmethode konnten quantitative Angaben über den Grad der Geschmacksstörung gemacht werden. Ziel dieser Untersuchungen war, die sogenannte Wahrnehmungsschwelle (detection threshold) und die Erkennungsschwelle (recognition threshold) für Geschmacksstoffe festzustellen. Als Wahrnehmungsschwelle wurde diejenige Konzentration eines Stoffes definiert, bei der die Patienten einen von Wasser unterschiedlichen Geschmack angeben konnten. Die Konzentration des Stoffes, bei der die Geschmacksqualität genau identifiziert werden konnte, wurde als Erkennungsschwelle bezeichnet. Die Ergebnisse der Untersuchungen zeigten, daß die Stoffkonzentrationen für die Wahrnehmungs- und Erkennungsschwelle weit über der doppelten der für normale Kontrollpersonen nötigen Schwellenkonzentrationen lagen. Die Ätiologie dieser Nebenwirkung ist bis heute nicht geklärt. Eine Diskussion der Theorien über

die Einflußnahme von D - Penicillamin auf die Geschmacksempfindung wird in Kapitel E 3 versucht. Zum besseren Verständnis sei an dieser Stelle die Physiologie der Geschmackssinnes kurz rekapituliert.

Topographie der Geschmacksempfindung

Die Geschmacksempfindung wird beim Erwachsenen vornehmlich durch die Geschmacksknospen der *papillae circumvallatae*, *foliatae* et *fungiformes* vermittelt. Weitere Geschmacksrezeptoren befinden sich am weichen Gaumen, an der hinteren Pharynxwand und auf der Epiglottis. Die Wahrnehmung der einzelnen Geschmacksqualitäten ist an bestimmte Zungenbereiche gebunden. An der Zungenspitze und an den Zungenrändern liegen die Rezeptoren für die Wahrnehmung der Geschmackskomponenten süß, sauer und salzig (*papillae foliatae* et *fungiformes*). Die Bitter-Empfindung wird durch die *papillae circumvallatae* am Zungenrand vermittelt.

Neurophysiologie des Geschmackssinnes

Die Geschmackswahrnehmung erfolgt im Geschmacksporus der Sinneszellen, die im Schleimhautepithel der Zungenpapillen liegen. Die Erregung wird über feine markhaltige Nervenfasern vom vorderen Teil der Zunge über den n. lingualis und die chorda tympani, vom Zungengrund über den n. glossopharyngeus und n. vagus zum nucleus tractus solitarii weitergeleitet. Die kortikale Geschmackswahrnehmung ist im gyrus postcentralis und im operculum

lokalisiert. Lösliche Substanzen stellen den ad-äquaten Reiz der Geschmacksempfindung dar. Voraussetzung für die Geschmackswahrnehmung ist die Diffusion der Schmeckstoffe zum Geschmacksporus, in dem sich die feinen Plasmafortsätze der Sinneszellen befinden .

Folgerungen

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen sind Hauterscheinungen, Magenbeschwerden und Geschmacksstörungen. Absolut gesehen ist der Prozentsatz der Patienten, bei denen sich unerwünschte Nebenwirkungen einstellen, gering. Aus der Literatur geht hervor, daß bei der Indikation M. Wilson trotz hoher Dosierung und Langzeitbehandlung, D - Penicillamin fast beschwerdefrei vertragen wurde. Als Erklärung für dieses Phänomen führt Jaffe die Hypothese an, daß die hohe Kupferüberladung des Organismus auf D - Penicillamin einen induzierenden Effekt auslöst im Sinne einer bevorzugten kupfer - chelierenden Funktion (79). Folglich treten die anderen biochemischen Einwirkungsmöglichkeiten in den Hintergrund, so daß es nicht zum Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen kommen kann. Von Bedeutung ist die Tatsache, daß die Therapie mit D - Penicillamin, mit Ausnahme des nephrotischen Syndroms, zu keiner irreversiblen Schädigung des Organismus führt. Die Nebenwirkungen sind dosisabhängig und können meist mit Dosisreduzierung , in Ausnahmefällen durch Absetzen des Medikamentes beherrscht werden. D - Penicillamin muß bei einigen Indikationen (M. Wilson, progredient chron. Polyarthrititis

Cystinsteine) als Langzeittherapeuticum appliziert werden. In diesem Zusammenhang interessiert die Frage einer möglichen teratogenen Schädigung. D - Penicillamin ist ein Immunsuppressivum , das sich durch fehlende teratogene, mutagene und onkogene Eigenschaften auszeichnet (19, 10, 69, 78, 81, 59).

Das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen kann durch verschiedene Maßnahmen verringert oder gar vermieden werden. Zunächst sollte bei jedem Patienten, unabhängig von der Indikation, eine eingehende mündliche und Krankenblatt - Anamnese erhoben werden. Dabei ist die Frage nach einer allgemeinen Allergiebereitschaft, insbesondere einer etwa bestehenden Penicillin - Allergie von großer Bedeutung. Ebenso sind die vorher eingenommenen Medikamente und die dabei aufgetretenen Nebenwirkungen von Interesse . Bei einer vorher durchgeführten Cortison - Therapie sollte zunächst abgeklärt werden, ob es nicht zum Auftreten gastrointestinaler Beschwerden oder zu Nierenfunktionsstörungen gekommen ist . Deshalb ist eine objektive Voruntersuchung (Blutstatus , Nierenstatus, Magenstatus) unbedingt erforderlich. Schwere Niereninsuffizienz , Schäden des haematopoetischen Systems (Leukopenien, Thrombopenien) stellen absolute Contraindikationen dar. Schließlich sollte auch der Serumkupfer Spiegel und das Serumeiweiß kontrolliert werden.

Wegen des dargelegten Vit B₆- , Biometalle - Cystein - Antagonismus des D - Penicillamin muß vor und während der Therapie eine entsprechende,indikationsgerechte Zusatzmedikation

durchgeführt werden. Die bis zum Beginn der D - Penicillamin - Applikation durchgeführte medikamentöse Therapie sollte abgebrochen werden. Insbesondere gilt das für die mit schweren Nebenwirkungen belastete Cortisontherapie. Die D - Penicillamin - Behandlung muß einschleichend begonnen werden. So können bis auf Nephropathien alle Nebenwirkungen verringert oder vermieden werden (39, 40).

E. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Methodik

In den Jahren 1968 - 1972 wurden in der Rheumaklinik im Kaiser-Friedrich-Bad in Wiesbaden 161 Patienten mit progredient chronischer Polyarthrititis mit D - Penicillamin therapiert. Von den 161 Patienten wurden 149 stationär aufgenommen, 12 ambulant behandelt. Die Therapie wurde mit D - Penicillamin, Handelspräparat METALCAPTASE in Tablettenform zu je 0,3g und in Ampullenform zu je 1,0g durchgeführt. Als Zusatzmedikation wurden Vit B₆, Handelspräparat B₆ - Vicotrat in Tablettenform zu je 40mg und B₆ - Vicotrat forte in Form von Dragees zu je 300mg (Präparate der Firma Heyl & Co., Berlin), gegeben.

Die Dauer der stationären Heilbehandlung betrug im Durchschnitt 5 Wochen. Das Patientengut war nach Alter und Geschlecht folgendermaßen aufgeteilt: 61% der Patienten waren weiblichen Geschlechts, 39% männlichen Geschlechts. Nur 13% waren unter 40 Jahre alt, 29% zwischen 40 und 50 Jahren, 39% zwischen 50 und 60 Jahren, 19% über 60 Jahre alt.

Das Therapiekonzept wurde innerhalb der 4 Behandlungsjahre wesentlich geändert. Während in den Jahren 1968/69 mit hoher Anfangsdosis (bis zu 6 Tbl. METALCAPTASE / die) begonnen wurde, erfolgte die Behandlung in den Jahren 1970 / 1971 / 1972 einschleichend mit einer Tagesdosis von 1 Tbl. METALCAPTASE wöchentlich steigend bis auf 4 Tbl./Die.

Die Aufgabenstellung dieser Arbeit war in der Beantwortung folgender Fragen gegeben: Bei wievielen Patienten stellten sich Geschmacksstörungen ein? Bestand ein Zusammenhang zwischen Gesamtdosis der eingenommenen Tabletten und dem Beginn der Geschmacksstörung? Bei welcher Tagesdosis traten Störungen auf, welche Tagesdosis wurde beschwerdefrei vertragen und wie lange hielt die Geschmacksstörung an? Außer der Dauer der Behandlung, der Höhe der Anfangs- und Erhaltungsdosis sowie Informationen über Nebenwirkungen wurden bei der Durchsicht der Krankenblätter folgende Angaben besonders berücksichtigt: Geschlecht und Alter des Patienten, Blutbildveränderungen (BKS, Hb g %, Erythrozyten, Leukozyten, jeweils bei Aufnahme und Entlassung), Veränderungen des Serulkupferspiegels in g %, des Kreatinins in mg % und der Titerstufen des Latex-Fixations-Testes. Patienten mit Geschmacksstörungen wurden angeschrieben mit der Bitte, folgende Fragen zu beantworten:

1. Wieviel Tabletten METALCAPTASE hatten Sie bis zum Auftreten der Geschmacksstörung eingenommen?
2. Wie hoch war die Tagesdosis gerade als diese Störung auftrat?
3. Als Sie die METALCAPTASE Tabletten abgesetzt hatten, wie lange dauerte es, bis der Geschmack wiederkam?
4. Haben Sie danach erneut METALCAPTASE Tabletten genommen?
5. Wenn ja, bei wieviel METALCAPTASE Tabletten pro Tag wurden diese ohne Nebenwirkungen vertragen?

15 Patienten schickten die Fragen teils unvollständig beantwortet zurück. Die Angaben von 12 Patienten waren korrekt und konnten ausgewertet werden.

Der Nachweis des Rheumafaktors kann auf Grund seiner besonderen Beschaffenheit mit verformtem γ -Globulin in Reaktion zu treten, nach zwei Methoden durchgeführt werden:

1. Mit Ag-Ak - Aggregaten (Waalser - Rose - Test)
2. Mit verformtem, an Oberflächen adsorbiertem γ -Globulin (Latex - Fixations - Test).

Der Waalser - Rose - Test wird mit einem echten Ag - Ak - Komplex durchgeführt: Hammelerythrozyten werden sensibilisiert, d.h. mit ihrem homologen Antikörper beladen und mit dem zu untersuchenden Serum in Kontakt gebracht. Ist die Reaktion positiv, kommt es zur Agglutination. Im Latex - Fixations - Test, den wir durchführten, figuriert an Latex - Partikel adsorbiertes γ -Globulin als serologisches Äquivalent für den Ag - Ak - Komplex. Auch bei diesem Test kommt es bei Anwesenheit des Rheumafaktors zur Agglutination.

Bestimmung des Serumkupfers:

Kupfer ist im Serum zum großen Teil an Eiweiß gebunden. Durch Salzsäure läßt es sich aus dieser Bindung befreien und nach Enteiweißung mit Trichloressigsäure im proteinfreien Filtrat oder Zentrifugat mit Bathocuproin zu einem bräunlichen Farbkomplex umsetzen, der einfach und sicher photometriert werden kann.

E.2, ERGEBNISSE

Die Auswertung der Krankenblätter ergab folgende Häufigkeiten:

1. Blutbild

BKS	gestiegen bei	%	27
	gefallen bei	%	51
	unverändert bei	%	22
Hb g %	gestiegen bei	%	41
	gefallen bei	%	43
	unverändert bei	%	16
Erythrozyten	gestiegen bei	%	35
Mill.	gefallen bei	%	52
	unverändert bei	%	13
Leukozyten	gestiegen bei	%	49
Tausend	gefallen bei	%	45
	unverändert bei	%	6

Die Veränderungen des weißen Blutbildes blieben im Bereich der Norm. Die Leukozytenzahl sank in keinem Fall unter 3000. Die Thrombozytenzahl zeigte ebenfalls keine alarmierende Veränderung.

2. Serumkupferspiegel

Der Normbereich des Serumkupferspiegels liegt bei 65 - 165% in 100 ml Serum. Die Ergebnisse unserer Untersuchungen zeigen, daß zwischen den Serumkupferspiegelwerten der Hypogeusie-Patienten und der Mehrzahl der Patienten ohne Geschmacks-

störungen keine wesentlichen Unterschiede bestehen. In Tabelle 1 sind arithmetisches Mittel und Streuung der Serumkupferspiegelwerte von Hypogeusie - Patienten und Patienten ohne Geschmacksstörungen angegeben. Die gemittelten Differenzen beziehen sich auf die zu Anfang der Behandlung und bei Entlassung gemessenen Serumkupferspiegelwerte.

Tabelle 1

Arithmetisches Mittel und Streuung der Serumkupferspiegelwerte :

Teil- kollek- tiv	Patienten- zahl	Mittlere Differenz der Serumkupfer- spiegelwerte	Standardabweichung der Differenz der Serumkupfer - spiegelwerte
-------------------------	--------------------	--	--

Patienten mit Hypogeusie	15	64,0	56,5
-----------------------------	----	------	------

Patienten ohne Hypogeusie	126	54,8	41,5
------------------------------	-----	------	------

Bei 87% der Patienten ohne Geschmacksstörungen war der Serumkupferspiegel vor der Behandlung stark erhöht und fiel infolge des cupruretischen Effektes des D - Penicillamin während der Therapie in den oberen Normbereich ab. Dasselbe gilt für den Serumkupferspiegel der Hypogeusie - Patienten. In keinem Fall lag vor oder während der Behandlung der Serumkupferspiegel unter der Norm.

3. Penicillinallergie

Die allergische Reaktion auf Penicillin gehört zum Typus der Gruppenallergie. Deshalb ist die Applikation des nicht antibiotisch wirksamen D - Penicillamin bei einer vorliegenden Penicillin - Allergie contraindiziert. In 4 Fällen konnte die Therapie wegen einer bestehenden Penicillin - Allergie nicht mit D - Peni - cillamin durchgeführt werden.

4. Rheumafaktor

Die Rheumafaktor - Aktivität wurde mit dem Latex - Fixations - Test nachgewiesen. Während der Behandlung fiel die Titerstufe in 47% der Fälle, in 34 % blieb sie konstant, in 9% war sie gestiegen. Bei 10 % fiel der Test negativ aus.

5. Nebenwirkungen

Die bei dem seit 1970 angewandten Dosierungsplan aufgetretenen Nebenwirkungen gliedern sich wie folgt auf:

Bei 15% der Patienten traten Geschmacksstörungen auf. In 13 % der Fälle kam es zu allergischen Hauterscheinungen (Exantheme, Jucken, Rötungen). Nur 6% zeigten Magenunverträglichkeitsreaktionen, und bei einem Patienten wurde eine Nierenaffektion festgestellt (Proteinurie).

Hypogeusie

Das Beschwerdebild der medikamentös induzierten Hypogeusie ist sehr typisch und leicht zu erkennen . Charakteristisch ist die isolierte Störung der Geschmacksempfindung, während der Geruchssinn völlig intakt bleibt. Die Patienten geben an, daß die Geschmacksstörung mit dem Ausfall der Süß-Empfindung beginnt. Die Gesamtmenge der bis zu diesem Zeitpunkt eingenommenen Tabletten METALCAPTASE belief sich im Durchschnitt auf 75 Tabletten, bei einer Tagesdosis von 3 Tabletten. Der Verlust der Süß - Komponente

wird als sehr unangenehm empfunden und führt zu einer erheblichen Beeinträchtigung des Wohlbefindens bei der Nahrungsaufnahme. Im weiteren Verlauf der Hypogeusie fallen die Geschmacksqualitäten salzig, sauer und bitter aus, und es kommt zu einem äußerst penetrant empfundenen "pappigen" Gefühl im Munde. Als Begleitsymptom wird von den meisten Patienten eine glasige, geschwollene Zunge angegeben, ohne entsprechenden Lokalbefund. Die Speisen können geschmacklich nicht differenziert werden, manchmal haben sie einen sandigen, strohigen oder metallischen Beigeschmack. Die Patienten verlieren die Lust am Essen und nehmen zum Teil sehr stark ab. Entsprechend dem Verlauf der Hypogeusie mußte die medikamentöse Therapie kurzzeitig unterbrochen oder unter Dosisreduzierung weitergeführt werden. Bei unserem Patientengut war es nur in einem Fall nötig, die Therapie abzusetzen, während sich die Geschmacksempfindung bei den anderen Patienten innerhalb durchschnittlich eines Monats normalisierte. Bei einer Tagesdosis von 2 Tabletten METALCAPTASE konnte der optimale Therapieerfolg erzielt werden, ohne daß Geschmacksstörungen auftraten.

Es folgen 12 Fallberichte von progredient chron. Polyarthritiden - Patienten, bei denen während der D - Penicillamin - Therapie Geschmacksstörungen auftraten:

1. Patient: K.G., männlich, geb.11.1.1924

Dauer der Behandlung: v.22.5.1969-30.4.1971
stationär und ambulant
Familien - Anamnese : unauffällig
Eigen - Anamnese : Nierenkoliken
Jezzige Krankheit : Versteifung der Handgelenke
und Teilversteifung der
Ellenbogen

Laborbefunde:

	4. 8.1969	3. 9. 1969
BKS	5 / 12	2 / 6
Hb g%	15,4	16,2
Ery Mill	5,06	5,22
Leuko	7200	6250
LFT	+	320
Kupferwerte: am 20.1.1970:	134 %	
am 3.5.1971	192 %	

Diagnose: progredient chron. Polyarthrit

Therapie: Die anfängliche Gold-Therapie mußte wegen einer auftretenden Allergie abgebrochen werden. Über einen Zeitraum von insgesamt 3 Jahren nahm der Patient täglich 1 Tbl.METALCAPTASE (300 mg) + 1 Tbl. Resochin.

Verlauf: Zu Beginn der D - Penicillamin - Therapie traten bei einer Tagesdosis von 1500 mg D - Penicillamin Geschmacksstörungen auf. Bei Reduzierung der Dosis auf 1 Tbl.(300 mg / die) stellte sich der optimale Therapieerfolg ohne Auftreten von Nebenwirkungen ein.Subjektiv und objektiv konnte eine deutliche Verbesserung des klinischen Befundes festgestellt werden.

2. Patient: L.H., männlich, geb.29.5.1913

Dauer der Behandlung: v.24.8.1972-30.10.1972
stationäre Heilbehandlung

Familien - Anamnese : unauffällig

Eigen - Anamnese : als Kind Ellenbogen-Fraktur
links, 1957 Patellarfraktur
rechts, Goldallergie

Jetzige Krankheit : Seit 1970 Beginn von Schmer-
zen und Schwellungen der Hand-
u.Fingergelenke, allmählicher
Übergang auf alle übrigen Ge-
lenke, außer Hüft-u.Kiefergelenk.

Laborbefunde:	30.10.1972	14.12.1972
BKS	52 / 80	55 / 87
Hb g%	12,6	15
Ery	4,12	4,66
Leuko	9500	9950
LFT	5120	2560

Diagnose: progredient chron.Polyarthrititis

Therapie: Die Behandlung mit METALCAPTASE begann am
1.9.1972 mit 1 Tbl./ die bis zum 10.9.1972.
Ab 11.9. 2 Tbl./ die bis zum 20.9. ,
ab 21.9. 3 Tbl./ die.

Verlauf : Ab dem 24.9.1972 Beginn von Geschmacksstörungen.
Nach der Einnahme von insgesamt 52 Tbl.METALCAP-
TASE wurde die Therapie wegen totalen Geschmacks-
verlustes abgesetzt, nach 6 Wochen langsames Wie-
derkommen der Geschmacksempfindung. Seit 27.11.72
wieder täglich 1 Tbl.METALCAPTASE bis einschl.
9.12.72, dann erneut Geschmacksstörungen, deshalb
am 10.12.72 abgesetzt. Die Gelenkschmerzen lie-
Ben unter der D - Penicillamin - Therapie nach.
Nach Absetzen von METALCAPTASE erfolgte die Wei-
terbehandlung mit RESOCHIN.

3. Patient: K.M., weiblich, geb.5.8.1920

Dauer der Behandlung: v.16.6.1966-6.11.73
ambulant und stationär
Familien - Anamnese : unauffällig
Eigen - Anamnese: unauffällig
Jetzige Krankheit : Seit einem Jahr Schmerzen in den
Händen, Schwellung der Finger-
grund- und Mittelgelenke und der
Zehengrundgelenke

Laborbefunde: 29.8.1972 6.11.1973

BKS	15 / 28	24 / 60
Hb g%	12,4	13,4
Ery	4,08	4,40
Leuko	5000	6000
LFT	640	2560

Diagnose : progredient chron. Polyarthrititis

Therapie : Nach anfänglicher Aureotan-Therapie wurde die
Behandlung mit einer Tbl. METALCAPTASE / die
beginnend weitergeführt.

Verlauf : Am 16.12.71 traten bei einer Tagesdosis von 2 Tbl.
METALCAPTASE leichte Geschmacksstörungen auf. Die
bis zu dem Zeitpunkt eingenommene Gesamtmenge
betrug 69 Tbl.METALCAPTASE zu je 300 mg. Bei
einer Reduktion auf eine Tablette / die wurde
das Medikament ohne Nebenwirkungen vertragen.

3. Patient: M.K., weiblich, geb.7.6.1908

Dauer der Behandlung: seit 1963 in ständiger Behandlung
Familien - Anamnese : unauffällig
Eigen - Anamnese : unauffällig

Jetzige Krankheit : 1960 erstmalig rheumatische Beschwerden, Schmerzen, Bewegungseinschränkung in beiden Schultergelenken, später wechselnd in allen anderen Gelenken, 3-monatige stationäre Behandlung. Seitdem immer sehr flüchtige, meist nur 10-12 Stunden anhaltende, entzündliche Gelenkreaktionen, Schmerzen, Rötung, weniger Schwellungen.

Laborbefunde : Die zuletzt gemessenen Laborwerte ergaben folgendes Bild :

BKS	65 / 100
Hb g%	11,8
Ery	4,7
Leuko	7600
LFT	--

Diagnose: seronegative, progredient chron.Polyarthrititis.

Therapie: Seit 1963 Behandlung mit RESOCHIN 1 Tbl. / die + INDOMETHACIN 3 mal 35 mg / die. Seit 1965 Gold-RESOCHIN - Kur mit AUREOTAN i.m. Seit 18.5.1967 Therapie mit METALCAPTASE.

Verlauf: Die Patientin M.K. ist seit 1963 in ständiger Behandlung. Die RESOCHIN - INDOMETHACIN - Therapie wurde 1965 durch eine Gold - RESOCHIN - Kur weitergeführt. Nach Auftreten erheblicher Nebenwirkungen (Bronchitis, Hautjucken), wurde am 19.5.1967 unter hoher Anfangsdosis (5 Tbl. / die) die METALCAPTASE - Behandlung begonnen. Am 5.6.1967 traten Inappetenz und Brechreiz auf. Am 13.6.1967 wurden zum ersten Mal Geschmacksstörungen registriert. Die bis dahin eingenommene Gesamtmenge METALCAPTASE beträgt 130 Tbl.zu je 100 mg, insgesamt 39 000 mg. Nach Reduktion der

Dosis auf 1 Tbl./die bessert sich die Geschmacksempfindung. Am 26.6.1967 ist die Geschmacksstörung aufgehoben. Seit diesem Zeitpunkt wird die METALCAPTASE - Therapie mit einer Tagesdosis von 3 Tbl. zu je 300mg sehr erfolgreich weitergeführt. Interessant ist die Beobachtung der Laborwerte für den Kupferserumspiegel, der größtenteils über der Norm, jedoch nie darunter lag.

9.1. 69	240
3.3. 69	<u>310</u>
2.5. 69	168
18.7. 69	264
15.8.69	133
24.11.69	247
3.2. 70	146
5.6. 70	178
16.9. 70	212
16.2. 71	290
19.4.71	200
7.5. 71	120
17.8. 71	175
27.6. 72	135
18.8. 72	141
4.1. 73	195

Die stark ansteigenden Kupferwerte konnten durch kurzzeitige Erhöhung der METALCAPTASE - Dosis auf 4 Tbl./die beherrscht werden.

Ein Zusammenhang zwischen der Veränderung des

Serumkupferspiegels und der auftretenden Geschmacksstörung kann nicht nachgewiesen werden.

5. Patient: H.S., weiblich, geb.23.8.1921

Dauer der Behandlung: v.2.4.73-10.5.73
stationäre Heilbehandlung

Familien - Anamnese : unauffällig

Eigen - Anamnese : Mit 7 Jahren nach Angina
Schwellung aller kleinen und
mittelgroßen Gelenke 1940 TE,
erneut Gelenkbefall.

Jetzige Krankheit : Beginn der Beschwerden 1969
(Eintritt der Menopause) mit
Schwellung der Handgelenke
nach einem beschwerdefreien
Intervall von 30 Jahren.
Besserung im Sommer 72.
Im Herbst 72 erneuter akuter
Schub, Gelenkbeschwerden und
Schwindelanfälle.

Laborbefunde: 13.4.73 3.5.73

BKS	26 / 57	30 / 60
Hb g%	13,4	12,5
Ery	4,46	4,39
Leuko	5950	5950
LFT	2560	2560
Kupfer %	196	199

Diagnose: progredient chron. seropositive Polyarthrits,
Wackelknie links

Therapie: 1. Balneophysikalisch: Heublumenwickel, Teil-
massagen, Fangokneten, Wassergymnastik,
Pullingformer, Elektroaerosolinhalation.

2. Medikamentös: Die Patientin erhielt zunächst
1 Tbl., später 2 Tbl. METALCAPTASE / die.
Zur besseren Magenverträglichkeit wurde die
Therapie mit 2 mal 1 Kapsel METALCAPTASE zu

zu je 150 mg weitergeführt. Zur Schmerzlinderung wurden 3 mal 25 mg Amuno als Kapseln gegeben. Außerdem erhielt die Patientin 40 mg Benadon / die. und nach Reduzierung der Erythrozytenzahl auf 3,6 Mill. bei einem Hb von 11,6 g% zusätzlich 3 mal 1 Drg. RESOFERRIN.

Verlauf: Nach Einnahme von insgesamt 80 Tbl. METALCAPTASE traten Geschmacksstörungen auf. Die Tagesdosis betrug 2 Tbl. / die. Nach Reduzierung der Tagesdosis auf 1 Tbl. kam der Geschmack nach 3 Wochen wieder. Die Fortführung der medikamentösen Therapie mit 1 Tbl. bzw. 2 mal 1 Kapsel METALCAPTASE zu je 150 mg/ die, wurde von der Patientin beschwerdefrei vertragen. Bei der Abschlußuntersuchung fühlte sich die Patientin beschwerdefrei, gab jedoch noch Schmerzen in beiden Handgelenken und im linken Bein an.

6. Patient: G.G., weiblich, geb. 12.6.1915

Dauer der Behandlung:	v. 6.10.72-6.11.1972 stationäre Heilbehandlung
Familien - Anamnese :	Mutter ist Diabetikerin, Vater gefallen, 2 gesunde Kinder
Eigen - Anamnese :	Mit 18 TE (ständige Abszesse) 1954 Cholezystektomie, 1969 Apoplexie (Lähmung rechter Arm und rechtes Bein, 1968 diabetes mellitus festgestellt.
Jetzige Krankheit :	Seit 1965 Schmerzen in beiden Vorfüßen und schmerzliche Schwellungen in Hand - Finger-

grund,- Mittelgelenken,
Knie, - Schultergelenke. Fast
alle Gelenke stark schmerz-
haft, etwas geschwollen,
Schultern, Nacken am stärk-
sten, Morgensteifigkeit.

Laborbefunde: 2.10.72 2.11.1972

BKS	29 / 70	28 / 60
Hb g%	12,3	13,5
Ery	4,96	5,5
Leuko	5100	4400
LFT	10 240	10 240

Diagnose : Nodöse Form der seropositiven, progredient
chron. Polyarthrititis von mäßiger Aktivität.

Therapie : 1. Balneophysikalisch: Massagen, Heublumen-
wickel, Fangokneten, tägliche Krankengym-
nastik.

2. Medikamentös: Als Basistherapeutica
RESOCHIN und METALCAPTASE - Kapseln.
Analgetisch - antirheumatisch AMUNO,
täglich 125 mg, LANICOR 3 mal 1/2 Tbl.

Verlauf : Nach Einnahme von 100 Kapseln METALCAPTASE
zu je 150 mg kam es zu Geschmacksstörungen.
Die Tagesdosis betrug 6 Kapseln. Die Therapie
wurde bei einer Erhaltungsdosis von 2 Kapseln /
die weitergeführt. Die Geschmacksempfindung
kehrte nach 3 Wochen wieder. Der Gelenkbefund
am Knie hatte sich objektiv gebessert, ein
Erguß war nicht mehr nachweisbar.

7. Patient: M.G., weiblich, geb.16.8.1912

Dauer der Behandlung: v. 1.6.72-29.6.1972
stationäre Heilbehandlung

Familien - Anamnese : unauffällig

Eigen - Anamnese : 1944 Gelbsucht, die stationär behandelt wurde.
1954/56 jeweils im Krankenhaus wegen eines Nierenpolypen, Haematurie, 1952 Cholezystektomie, 1957 plötzlich Schmerzen in der rechten Hüfte, später in beiden Schultergelenken und im Nacken, danach wechselnde Beschwerden in Hand, - Finger- und Zehngelenken.

Jetzige Krankheit : Jetzt stehen die Beschwerden der Hand - und Fingergelenke im Vordergrund; beide Kniegelenke und Vorfüße sind ebenso befallen.

Laborbefunde: 6.6.72 27.6.1972

BKS	32 / 66	23 / 32
Hb g%	13,4	12,8
Ery	4,16	4,20
Leuko	4350	4400
LFT	--	--

Diagnose: progredient chron. Polyarthrititis

Therapie: 1. Balneophysikalisch: Thermalbäder, Heublumenwickel, Massagen.
2. Medikamentös: Basistherapeutisch 2 mal 1 Tbl.METALCAPTASE und 1 Tbl.RESOCHIN, symptomatisch 3 mal 25 mg AMUNO.
Eine vorübergehende Verschlimmerung der subjektiven Beschwerden bei noch unverändertem objektiven Befund konnte durch eine Fusion mit TOMANOL, Vit B, C, ACTH und Levulose erfolgreich bekämpft werden.

Verlauf: Bei einer Gesamtdosis von 80 Tbl. METALCAPTASE kam es zu Geschmacksstörungen. Als diese Neben-

wirkung auftrat, betrug die Tagesdosis 5 Tbl. Nach Absetzen des Medikamentes kehrte bereits nach 14 Tagen die Geschmacksempfindung wieder. Bei einer Erhaltungsdosis von 2 Tbl. / die wurde das Präparat beschwerdefrei vertragen. Die Entlassungsuntersuchung ergab eine deutliche Verbesserung des objektiven Befundes.

8. Patient: S.K., weiblich, geb.11.5.1931

Dauer der Behandlung: 15.5.72-12.6.1972
stationäre Heilbehandlung

Familien-Anamnese : Mutter Diabetikerin

Eigen-Anamnese : 1964 nach einer Geburt
Facialislähmung rechts,
27.4.72 Synovektomie
rechtes Kniegelenk

Jetzige Krankheit : Morgensteifigkeit für
20 Minuten in der linken
Hand; rechtes Knie bisher
nicht belastet.

Laborbefunde: 16.5.72 9.6.1972

BKS	40 / 76	29 / 58
Hb g%	11,8	13,5
Ery	4,44	4,52
Leuko	4450	5300
Kupfer %	260	212

Diagnose: progredient chron. Polyarthrit
Zustand nach Synovektomie des rechten
Kniegelenks.

Therapie: 1. Balneophysikalisch: Zunächst krankengymnasti-

sche Einzelbehandlung am Bett, später wassergymnastische Übungen und Geh-übungen.

2. Medikamentös: 2 mal 1 Tbl. METALCAPTASE / die,
1 mal 1 Tbl. RESOCHIN und nach Bedarf
Amuno - Kapseln zu je 25 mg.

Verlauf: Nach Einnahme von insgesamt 160 Tbl. METALCAPTASE traten Geschmacksstörungen auf. Die Tagesdosis betrug zu dem Zeitpunkt 2 Tbl. METALCAPTASE. Das Medikament wurde nicht abgesetzt und nach 5 Wochen war die Geschmacksstörung aufgehoben. Die Erhaltungsdosis konnte dann auf 3 Tbl. / die gesteigert werden, ohne daß Nebenwirkungen auftraten.

9. Patient: N.M., weiblich, geb. 4.6.1910

Dauer der Behandlung: vom 17.4.72-15.5.1972
stationäre Heilbehandlung

Familien-Anamnese : unauffällig

eigen - Anamnese : passagere Facialislähmung
rechts, Sept. 71 Cholezystek-
tomie, Dezember 71 infektiö-
se Hepatitis. Im Februar 71
plötzlich starke Schwellung,
Überwärmung und Bewegungs-
schmerz im linken Sprungge-
lenk. 5 Wochen anhaltend,
später schmerzhaftes Schwel-
lung der Knie,- Ellenbogen,-
Fingergelenke.

Jetzige Krankheit : Steife Finger, Schmerzen im
Kniegelenk links und in den
Sprunggelenken.

Laborbefunde :	18.4. 72	12.5. 72
BKS	37 / 70	50 / 86
Hb g%	14,7	14,2
Ery	4,70	4,22
Leuko	10500	8200
LFT	--	--
Kupfer %	175	126

Diagnose : progredient chron. Polyarthrititis mit
beidseitiger Kiefergelenksbeteiligung

Therapie : 1. Balneophysikalisch: Heublumenwickel,
Fangokneten, Kurzwellenbehandlung,
Krankengymnastik.
2. Medikamentös: 1 mal 1 Tbl. RESOCHIN,
1 Tbl. METALCAPTASE, wöchentlich
steigernd dosiert bis auf 3 Tbl./die
ferner 3 mal 1 Tbl. TANDERIL und 3 mal
1 Kapsel ESSENTIALE.

Verlauf : Bis zum Auftreten von Geschmacksstörungen
hatte die Patientin insgesamt 75 Tbl.
METALCAPTASE eingenommen. Die Tagesdosis
betrug 3 Tbl. als die Störung auftrat.
Schon eine Woche nach Absetzen des Präpa-
rates war die Störung aufgehoben. Bei einer
Erhaltungsdosis von 2 Tbl./die wurde
METALCAPTASE ohne Nebenwirkungen vertragen.

10. Patient: L.J., weiblich, geb. 22.8.1923

Dauer der Behandlung: Seit dem 2.6.1972
in ständiger ambulanter und
stationärer Behandlung.

Familien - Anamnese : unauffällig

Eigen - Anamnese : Seit 15 Jahren Entwicklung
einer seropositiven pro-
gredient chron. Poly-
arthritis.

Jetzige Krankheit : Jetzt vor allem Kniegelenks-
beschwerden sowie schmerz-
hafte Bewegungseinschränkung
der Handgelenke.

Laborbefunde: 5.12.1972 27.6.1973

BKS	65 / 102	60 / 104
Hb g%	11,0	12,5
Ery	4,4	4,3
Leuko	6200	6900

Diagnose: progrediente, seropositive
chron. Polyarthrititis

Therapie: Medikamentös: 3 mal 1 Tbl. METALCAPTASE / die
und 1 mal 1 Tbl. RESOCHIN
und 1 Supp. AMUNO 50 mg

Verlauf : Nach Einnahme von insgesamt 50 Tbl. METALCAPTASE
und bei einer Tagesdosis von 3 Tbl. traten Ge-
schmacksstörungen auf. Die Therapie wurde mit
einer Dosisreduzierung auf 2 Tbl. / die wei-
tergeführt. Nach 2 Monaten war die Geschmacks-
empfindung wieder normal. Seitdem traten keine

Geschmacksstörungen mehr auf, selbst nach
einer Dosissteigerung auf 3 Tbl. / die.

11. Patient: K.A., weiblich, geb.7.2.1931

Dauer der Behandlung: Seit dem 27.4.1972 in
ständiger ambulanter und
stationärer Behandlung

Familien - Anamnese : unauffällig

Eigen - Anamnese : Seit 1962 Hyperthyreose,
seit 1965 Gelenkschmerzen
und Schwellungen insbeson-
dere im Bereich der Hand-
gelenke, der Schulter- und
Kniegelenke.

Jetzige Krankheit : Beide Handgelenke stark ge-
schwollen und überwärmt, in
der Beweglichkeit stark ein-
geschränkt. Die rohe Kraft
der Hände ist herabgesetzt.
An sämtlichen übrigen Ge-
lenken ist kein pathologi-
scher Befund zu erheben.

Laborbefunde:	4.10.1972	13.11.1973
BKS	7 / 14	25 / 23
Hb g%	13,2	14,7
Ery	4,5	4,9
Leuko	7000	6200

Diagnose: progredient chron. Polyarthrititis, bei der
im Moment eine Carpalarthrititis ganz im
Vordergrund des arthritischen Geschehens
ist.

Therapie: Medikamentös: täglich 2 mal 1 Tbl. METALCAPTASE
und 1 Tbl. RESOCHIN.

Verlauf : Nach Einnahme von 40 Tbl. METALCAPTASE traten Geschmacksstörungen auf. Die Tagesdosis betrug 2 Tbl.. Nach Absetzen des Präparates kam es nach 8 Tagen zur normalen Geschmacksempfindung. Die D - Penicillamin - Therapie wurde mit 2 Kapseln zu je 150 mg/die weitergeführt und ohne Nebenwirkungen vertragen.

12. Patient : R.Ä. weiblich, geb. 11.1.1914

Dauer der Behandlung : v. 1.3. 72 - 11.4. 72
stationäre Behandlung

Familien - Anamnese :: unauffällig

Eigen - Anamnese : Seit 20 Jahren Schulterschmerzen, seit 1 Jahr Schmerzen und Schwellungen in Hand-, Finger-, Knie- und Schultergelenken. 1 Stunde Morgensteifigkeit, stationäre Behandlung im Sommer 71.

Laborbefunde :	2.3. 72	4.4. 72
BKS	71 / 111	42 / 78
Hb g%	10,8	10,2
Ery	3,8	3,7
Leuko	5400	6300
LFT	2560	2560
Kupfer %	296	122

Diagnose: Seropositive, hochaktive progredient
Polyarthrititis, mit besonderem Befall
der Hand, - Schulter - und Kniegelenke.

Therapie: 1. Balneophysikalisch: Thermalheublumenbäder,
Rückenmassagen, Fangopackungen, Kurzwellen,
krankengymnastische Übungen z.T. im Be-
wegungsbad.
2. Medikamentös: 3 mal 1 Tbl. METALCAPTASE / die,
sowie 1 Tbl. RESOCHIN, symptomatisch
2 mal 1 Drg. TOMANOL, zusätzlich
1 Supp. TANDERIL.

Verlauf : Nach Einnahme von 30 Tbl. METALCAPTASE
traten Geschmacksstörungen auf. Die Tages-
dosis betrug 3 Tbl.. Die Therapie wurde
nicht abgesetzt, aber auf 1 Tbl. METALCAPTASE
reduziert. Nach 3 Monaten war die normale
Geschmacksempfindung wieder vorhanden .

Die Zusammenstellung der Verlaufsdaten dieser 12
Hypogeusie - Patienten ist in Tab.2 gegeben.

Tab.2: Zusammenstellung einiger Verlaufsdaten von
12 D - Penicillaminbehandelten chron.Poly-
arthritiden

Patienten- Nr.	Gesamtzahl d.eingenom. D-Penicilla- min-Tbl.bis z.Auftreten der Hypogeusie	Tagesdosis z.Zeitpunkt d.Auftretens der Hypogeusie (in Tbl.)	Zeitpunkt d.Wieder- kommens d. Geschmacks- wahrnehmung nach Behand- lungsbeginn (in Wochen)	Neben- wirkungs- freie Tages- dosis (in Tbl.)
1	keine An- gabe	5	keine An- gabe	1
2	52	3	6	abgesetzt
3	69	2		1
4	130	5	2	3
5	80	2	3-4	1
6	50	3	3-4	1
7	80	5	2	2
8	160	2	5	3
9	75	3	1	2
10	50	3	8	3
11	40	2	1	1
12	30	3	12	1

E.3, DISKUSSION

In den Jahren 1968 - 1972 wurden in der Rheumaklinik im Kaiser - Friedrich -Bad in Wiesbaden 161 Patienten mit progredient chron. Polyarthrititis basistherapeutisch mit dem Immunsuppressivum D - Penicillamin behandelt. Bei 74 % der Patienten konnte nach Beendigung der stationären Heilbehandlung objektiv und subjektiv eine Verbesserung der Beschwerden festgestellt werden.

Die immunsuppressive Wirksamkeit von D - Penicillamin zeigte sich in einer Abnahme der Rheumafaktoraktivität in 47% der Fälle. Die Zusammensetzung des Antigens , das die immunpathologische Kettenreaktion auslöst, ist bis heute ungeklärt.

Bemerkenswert ist der hohe Kupferspiegel im Serum von progredient chron. Polyarthrititis -Patienten. Nach einer Theorie von Lorber et al. (51) vermindert ungebundenes Kupfer den Serumspiegel an Sulfhydryl-Gruppen. Nach der Gleichung $4 \text{ RSH} + \text{O}_2 \rightarrow 2 \text{ RSSR} + \text{H}_2\text{O}$ kommt es zur Bildung hochmolekularer Serumglobulinkomplexe, die als Antigen fungieren und die Antikörperbildung induzieren . Durch den cupruretischen Effekt und die Sulfhydryl - Aktivität des D - Penicillamin wird der pathogenetische Prozeß causaltherapeutisch unterbrochen.

Der Kupfer - Metabolismus scheint auch bei der am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkung (15 %) der Hypogeusie eine maßgebliche Rolle zu spielen. Die unter D - Penicillamin auftretende Geschmacksstörung ist durch eine Beeinträchtigung der

Wahrnehmung aller Geschmacksqualitäten charakterisiert. Die Ätiopathogenese der Hypogeusie ist bis heute nicht geklärt. Die Physiologie des Geschmackssinnes ist durch das funktionelle Zusammenwirken präneuraler und neuraler Mechanismen bestimmt. Nach Henkin et al. gilt als erwiesen, daß durch Strukturveränderung eines hypothetischen Proteins (gatekeeper-protein), das sich in der Öffnung der Geschmacksknospenpore befindet, präneurale Mechanismen zur Geschmackswahrnehmung beeinflußt werden (36). Die Funktion dieses gatekeeper-protein besteht in einer Kontrolle des Geschmackspartikelflusses über die Geschmacksknospenporenmembran im Sinne einer Auslese der Geschmackspartikel, die mit der Geschmacksknospenmembran in Berührung kommen und den adäquaten Reiz zur Geschmackswahrnehmung bilden. Dieser Kontrollmechanismus des hypothetischen Proteins ist funktionell abhängig von einem ausgeglichenen Verhältnis zwischen S- und Metallionen. Der cupruretische Effekt des D-Penicillamin bewirkt eine Störung des Gleichgewichts zwischen S- und Metallionen, die sich klinisch als Hypogeusie bemerkbar macht. Der Beweis für die Richtigkeit dieser Theorie ist bisher nicht erbracht.

Henkin et al. untersuchten mit objektiven Meßmethoden Patienten mit Cystinurie, progredient chronischer Polyarthrit, Sclerodermie und M. Wilson, bei denen während der D-Penicillamin-Therapie Geschmacksstörungen aufgetreten waren (33). Die vergleichende Auswertung der Ergebnisse von Henkin, Jaffe, Scheinberg und Sternlieb ergab folgendes Bild: Hypogeusie trat

nur bei 4% der M. Wilson - Patienten auf, während 30 % der Patienten mit Cystinurie, progredient chronischer Polyarthrit, Sclerodermie, Geschmacksirritationen zeigten. Die Untersuchung der Caeruloplasmin - Werte der D - Penicillamin behandelten Patienten, bei denen Geschmacksstörungen aufgetreten waren (außer M. Wilson Patienten), zeigte beim größten Teil erniedrigte Werte. Allerdings war die Geschmacksempfindung bei einigen Patienten mit einer Hypocaeruloplasminaemie normal, während andere Patienten mit normalen Caeruloplasminwerten objektiv und subjektiv feststellbare Geschmacksstörungen zeigten. Der deutlich geringere Prozentsatz der bei M. Wilson auftretenden Geschmacksstörungen führte zu der Annahme, daß der Kupfermetabolismus maßgeblich für die Physiologie des Geschmackssinnes bestimmend ist. Henkin et al. kontrollierten bei ihren Patienten vor und während der D-Penicillamin-Therapie die Caeruloplasminwerte (33, 37, 42, 71, 68). Die durchschnittlich gemessenen Caeruloplasminwerte vor der Therapie waren mit 36 mg/100ml Serum normal. Während der Behandlung und nach Beginn der Hypogeusie fiel die durchschnittliche Caeruloplasminkonzentration auf 9 mg/100 ml Serum. Insgesamt kam es bei 11 von 26 Patienten mit Sclerodermie, Cystinurie und progredient chron. Polyarthrit zu Geschmacksstörungen. 8 dieser 11 Hypogeusie-Patienten hatten abnormal niedrige Caeruloplasminwerte. 3 Patienten hatten normale oder erhöhte Werte und 2 Patienten ohne Hypogeusie hatten erniedrigte Caeruloplasminwerte.

Henkin et al. empfehlen als Zusatzmedikation der D - Penicillamin - Therapie die Applikation von Kupfer als Diätzugabe, in Form von CuSO_4 (5-15mg/die). Bei 4 Hypogeusie - Patienten führte diese Therapie innerhalb von 4 Wochen zur Normalisierung der Geschmacksempfindung.

Ein Vergleich der Serumkupferspiegelwerte von Hypogeusie - Patienten und Patienten ohne Geschmacksstörungen aus unserem Patientengut zeigt keine Unterschiede von interpretierbarer Größenordnung. (siehe Tab. 1). Außerdem lag der Serumkupferspiegel der Hypogeusie - Patienten weder vor Behandlungsbeginn noch unter dem Einfluß der D - Penicillamin - Therapie unter der Norm, so daß eine Hypocæruleplasminæmie als Ursache ausgeschlossen werden kann. Nach unseren Ergebnissen kann ein Zusammenhang zwischen Kupfer - metabolismus und Physiologie der Geschmacksempfindung nicht behauptet werden.

Die Gesamtmenge der Eingenommenen Tabletten bis zum Auftreten der Geschmacksstörung differiert bei unserem Patientengut bis zu 100 Tabletten (siehe Tab. 2). Ein ursächlicher Zusammenhang kann auch hier ausgeschlossen werden. Von Interesse ist die Frage der Dosisabhängigkeit. Nur in einem Fall traten auch bei geringster Dosierung Geschmacksstörungen auf, während bei allen anderen Hypogeusie - Patienten nach Dosisreduzierung D - Penicillamin beschwerdefrei vertragen wurde. Die kritische Dosis lag bei 900 - 1200 mg/die. Bei den meisten Hypogeusie - Patienten lag die Tagesdosis bei 3 - 5 Tbl. METALCAPTASE als die Geschmacksstörung auftrat. Nach Reduzierung der Dosis auf 1 - 2

Tbl. / die normalisierte sich die Geschmacks-
empfindung und blieb auch im weiteren Verlauf
der Therapie beschwerdefrei.

E.4, ZUSAMMENFASSUNG

In der Rheumaklinik im Kaiser-Friedrich-Bad in Wiesbaden wurden 161 Patienten mit progredient chronischer Polyarthritits in den Jahren 1968 - 1972 mit D - Penicillamin , Handelspräparat METALCAPTASE, behandelt. 74 % der Patienten konnten mit einer deutlichen Verbesserung der klinischen Beschwerden entlassen werden. Bei 15 % der Patienten bildete sich während der Therapie eine Geschmacksstörung aus. Diese reversible Nebenwirkung konnte in den meisten Fällen durch Dosisreduzierung auf 1 - 2 Tbl. METALCAPTASE (300 - 600 mg D - Penicillamin) pro Tag beherrscht werden. Nur in einem Fall mußte die D - Penicillamin - Therapie wegen dieser Nebenwirkung ganz abgesetzt werden. Die Zusatzmedikation von CuSO_4 bewirkt in manchen Fällen eine beschleunigte Normalisierung der Geschmacksempfindung. Von einigen Autoren wird ein Zusammenhang zwischen Kupfermetabolismus und Physiologie des Geschmackssinnes diskutiert. Nach unseren Ergebnissen kann der cupruretische Effekt des D - Penicillamin für das Auftreten der Hypogeusie nicht verantwortlich gemacht werden.

Der Zahnarzt wird relativ häufig wegen auftretender Geschmacksstörungen konsultiert. Im allgemeinen werden diese Beschwerden auf dentologische Ursachen zurückgeführt als Begleitsymptom akuter, unspezifischer Mundschleimhautentzündungen oder werkstoffbedingte Irritationen bei Totalprothesen. Nur selten wird

der Zahnarzt bei solchen Beschwerden auch in Betracht ziehen, daß neurologische Affektionen dem Geschehen zugrunde liegen können. Noch seltener aber wird die Vermutung sein, daß Geschmacksstörungen medikamentös, iatrogen auftreten können. Die zunehmende Zahl von Medikamenten, die solche Geschmacksstörungen verursachen können (CANESTEN (1 - (o - Chlor - α , α - diphenyl - benzyl) - imidazol) / BAYER, ILDAMEN (Mephedrinehydrochlorid) / HOMBURG, DINDEVAN (Phenindione), muß deshalb Anlaß sein, auf diese Möglichkeit dringend hinzuweisen. Bei der Behandlung chronisch entzündlicher, rheumatischer Zustände hat in den letzten Jahren das D - Penicillamin immer breitere Anwendung gefunden, so daß sich die deutsche Arzneimittelkommission erst kürzlich veranlaßt gesehen hat, im deutschen Arzneimittelblatt eine Warnung vor den möglichen Nebenwirkungen dieser Substanz zu veröffentlichen. Eine dieser möglichen Nebenwirkungen von D - Penicillamin ist die Verminderung oder der kurzzeitige Verlust der Geschmacksempfindung. Der Zahnarzt sollte deshalb auf die Möglichkeit dieses iatrogen ausgelösten Beschwerdebildes hingewiesen werden, um ihn zu einer entsprechenden Befragung seines Patienten zu veranlassen. Er kann sich selbst und dem Patienten damit sicher häufig die unnötige Suche nach vermeintlicher Fremdkörperereinwirkung in der Prothetik, Injektionsverletzungen nach einer Leitungsanästhesie oder den belastenden Verdacht einer schwerwiegenden neurologischen Störung (Hirntumor, Encephalitis, apoplektischer Insult) ersparen.

F. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Abraham, E.P., Chain, E.B., Baker, W., Robinson, R.,
Nature 151, 107 (1943)
2. Albahary u.Guillaume, Presse med. 74 2193 (1966)
3. Alexander, M., u.Kludas, M., Münch.Med.Wschr.111 800 (1969)
4. Aposhian, H.V., u.Aposhian, M., Morris, M., u. Smithson, C.H.,
Biochim.Biophys.Acta 36, 93 (1959)
5. Aposhian, H.V., u.Aposhian, M.M., J.Pharmacol.120 131 (1959)
6. Asatoor, A.M., Nature 203, 1382 (1964)
7. Baethke, R., Scholz, A., Kessel, M., pers.Mitteilung aus der
med.Univ.-Klinik der Freien Universität Berlin (1968)
8. Bluestone, R., et al., Ann.Rheum.Dis.29 153 (1970)
9. Bickel, H., Internist 7, 27-33 (1966)
10. Boulding, "Wilson's Disease" 224, (1961)
11. Büechl, H., u.Wiemann, H., Arzneim.Forsch. 17, 10 (1967)
12. Chlud, K., Med.Klin. 67 Nr. 17 (1972)
13. Corcos, J.M., Soler - Bechara, J., Mayer, K., Freyberg, R.H.,
Goldstein, R., Jaffe, J., J.Amer.Med.Ass. 189, 265 (1964)
14. Costanzi, J.J., Coltman, C.A., Clarke, D.A., Tennenbaum, J.I.,
Crisuolo, D., Amer.J.Med. 39, 163 (1965)
15. Coul, op de, A.A.A.W., u.Rubens, A. Ned. T.Geneesk 108,
465 (1964)
16. Cramer, K., Selander, S., Läkartidn.62, 449 (1965)
17. Crawhall, J.C., Thompson, C.J., Science, 147, 1459 (1965)

18. Crawhall, J.C., et al., Brit.Med.J. 1, 1411 (1964)
19. Crawhall, J.C., Scowen, E.F., Thompson, C.J., Watts, R.W.E., Brit.Med.J. 2, 216 (1967)
20. Deutsch, H.F., et al., Science 125, 600 (1957)
21. Enneking, J.H., Peters, H.J., Ned.T.Geneesk 108, 251 (1964)
22. Eyring, E.J., u.Englemann, E.P., Arthr.Rheum.6, 216 (1963)
23. Fassbender, H.G., Die primär nekrotisierende Form der primär chron.Polyarthrititis, Therapiewoche 20 3391 (1970)
24. Flemming, F., Ther.d.Gegenw. 99, 13 (1960)
25. Gamp, A., Dtsch.med.J. 17, 545 (1966)
26. Goldberg, A., Smith, J.A., Lochhead, A.C., Brit.Med.J. 1, 1270 (1963)
27. Goldstein, N.P., Randel, R.V., Gross, J.B., Mac Guckin, W.F., Neurology (Minneapolis) 12, 231 (1962)
28. Goldstein, N.P., Hollenhorst, R.W., Randall, R.V., Gross, J.B., J.A.M.A. 196, 734 (1966)
29. Gross, D., Enderlin, M., Fehr, K., Schweiz.med.Wschr. 97 1301 (1967)
30. Gross, D., Therapiewoche 18, 309 (1968)
31. Harris, C.E.C., Cand.med.assoc.J. 79, 664 (1958)
32. Heinrich, F.V., Kaltenbach, M., Med.Klin. 60, 499 (1965)
33. Henkin, R.I., Keiser, H.R., Jaffe, I.A., Sternlieb, I., and Scheinberg, I.H., Lancet, ii, 1268 (1967)
34. Henkin, R.I., Bartter, F.C.I. clin.Invest.46, 1631 (1966)
35. Hirschmann, S.Z., Isselbacher, K.J., Ann.Intern.Med.62, 1297 (1965)

36. Henkin, R.I., Graziadei, P.P.G. and Bradley, D.F.,
Ann. Intern. Med. 71, 791 - 821 Okt.1969
37. Jandl, J.H., New.Eng.Med. 228, 482 (1963)
38. Jaffe, I.A., I.clin. Invest. 43, 1869 1964
39. Jaffe, I.A., Arthr.& Rheum. 8, 1064 (1965)
40. Jaffe, I.A., u. Altmann, K., Vortrag 12.Internat.Rheumatolog.
Kongreß Prag, Okt. 1969
41. Jaffe, I.A., Arthr.Rheum. 13, 436-443 (Juli/Aug.1970)
42. Keiser, H.R., Henkin, R.J., Bartter, F.C., Sjoerdsma, A. I.
Amerik.med.Ass. (in Druck) (1967)
43. Kommerell, B., u.Schettler, G., Münch.Med.Wochenschr.111, 180
(1969)
44. Korting, G.W., Holzmann, H., "Die Sklerodermie und ihr nahe-
stehende Bindegewebsprobleme", Verlag Georg Thieme,Sttgt,1967
45. Krüger, H.H., Verh.Dt.Rheumatolog.Kongreß,Bad Nauheim, 1968
46. Lange, J., Dtsch.med.Wschr. 88, 896 (1963)
47. Lange, J., Dtsch.med.Wschr. 92, 1657 (1967)
48. Lange, J., et al., zit.in Dissertation Hans Aulmann,
Universität Erlangen-Nürnberg (1970)
49. Lorber, A., Nature 210, 1235 (1966)
50. Lorber, A., et al., Arthr.Rheum. 11, 65 (1968)
51. Lorber, A., Cutler, L.S., Chia Chin Chang, Arthritis u.Rheuma.
11, 65 (1968)
52. Lotz, M., Potts jr., J.I., u.Bartter, F.C., Dtsch.med.Wschr.
90, 1726 (1965)

53. Mac Donald, W.B., Fellers, F.X., Jama 197, 396 (1966)
54. Meyer, W., Taubner, A., Med.Welt, 2278 (1963)
55. Meyer, W., Z.Rheumaforschung 22, H.11-12 (1963)
56. Miehle, K., Kohlhardt, I., Z.Rheumaforschung 26 56 (1967)
57. Miehle, K., Mon.Kurse Arztl.Fortbild. 18, 135 (1968)
58. Miehle, K., Kohlhardt, I., Med.Klin. 65, 1065 (1970)
59. Mundel et al., Israel J. Med.Sci. 3, 544 (1967)
60. Neuhaus, G., Münch.Med.Wschr. 110, 2613 (1966)
61. Nicolson, G.A., Greiner, A.C., Mac Farlane, W.J.G.,
Baker, R.A., Lancet I. 344 (1966)
62. Niemann, G., Arbeitsmed., Sozialmed., Arbeitshyg. 3, 224 (1968)
63. Ohlsson, W.T.L., Brit.Med.J. 1454 (1962)
64. Prohaska, E., et al., Klin.Wschr. 43, 141 (1965)
65. Rosenberg, L.E., Hayslett, P.J., Amer.Med.Ass. 201, 128, 698
(1967)
66. Ruiz-Torres, A., Verh.d.Dtsch.Ges.f.inn.Med. 74, 597 (1968)
67. Ruiz-Rorres, Arzneim.Forsch. 18, 594 (1968)
68. Scheinberg, I.H.I., Amerik.med.Ass.189, 748 (1964)
69. Scott, P.J., N.Z.med.J. 59, 296 (1960)
70. Shervin et al., Canad.med.Ass.J. 83, 160 (1969)
71. Sternlieb, J., Scheinberg, J.A., Amer.Med.Ass.189, 748 (1964)
72. Sternlieb, I., I.Amerik.med.Ass. 189 , 748 (1964)
73. Sternlieb, I., I.Amerik.med.Ass. 198 , 1311 (1960)

74. Tanner, E., Keil, E., Schütz, M.u.Seidel, K., Vortrag
12. Internat.Rheumatolog.Kongreß Prag, Okt.1969
75. Uzman, L.L., in "Metal-Binding in Medicine", 271 (1960)
76. Vorlaender, K.O., Therapiewoche 18, 8, 314 (1968)
77. Wacker, A., Heyl, W., Büechl, H., u.Holthoff, H.J.,
Arzneim.Forschg. 6, 712 (1956)
78. Wacker, A., Heyl, W., Büechl, H., u.Holthoff, H.J.,
Arzneim.Forschg. 5, 702 (1955)
79. Wallauer und Harbauer, Dtsch.Med. Wschr. 22, 1187 (1967)
80. Walshe, J.M., Amer. J.Med. 21, 487 (1956)
81. Walshe, J.M., Lancet I. 25 (1956)
82. Wenzl, H., u.Kludas, M., Münch.Med.Wschr. (in Druck)
83. Werner, T., Weinmann, H.T., Med.Klinik 46, 1827 (1966)
84. Werner, T., Weinmann, H.T., Med.Klinik 61, 1827 (1966)
85. Weiner, C., Münch.Med.Wschr. 106, 387 (1964)
86. "Wilson's Disease", Herausg.Walshe, J.M., Cumings, J.N.,
Verlag Blackwell, Oxford (1961)
87. Wiontzeck, H., Med. Welt 21, (n.F.), 1419 (1970)
88. Ziff, M., Ann.Rheum.Dis. 24 24 (1965)



Mein Dank gilt der chemisch - pharmazeutischen Fabrik
HEYL & Co., von ~~der~~ ich die Literaturangaben erhielt.
Ganz besonders möchte ich mich bei Herrn Professor
Dr. K. Miehle bedanken, der mir bei allen schwierigen
Sachfragen hilfreich zur Seite stand.

LEBENS LAUF

Am 25. 9. 1946 wurde ich, Klaus - Peter Konietzko in Wolzhausen, Kreis Biedenkopf als Sohn von Dr. Karl Konietzko Und Elisabeth Konietzko, geborene Gehm, geboren. In Taunusstein besuchte ich 4 Jahre die Volksschule. 1957 zogen wir nach München um, wo ich 1967 auf dem humanistischen Wilhelms - Gymnasium das Abitur ablegte. Im WS 1967/68 begann ich auf der Johannes Gutenberg - Universität in Mainz ein naturwissenschaftliches Studium (Physik, Chemie) und konnte nach einem Semester in die medizinische Fakultät überwechseln und das Studium der Zahnmedizin anfangen. Anfang 1972 erhielt ich das Thema meiner Dissertation. Im SS 73 legte ich auf der Johannes Gutenberg - Universität in Mainz das zahnmedizinische Staatsexamen ab. Seit Be - endigung des Staatsexamens war ich mit der Fertig - stellung der Dissertation beschäftigt und konnte aus dem Grunde keine Assistentenstelle annehmen.

Klaus - Peter Konietzko

Mein zahnmedizinisches Staatsexamen legte ich
am 3. Juli 1973 an der Johannes Gutenberg -
Universität in Mainz ab.

Meine Adresse:
Klaus-Peter Konietzko

8 München 90
Holbeinstr. 14

